·中国药品质量检验检测的国际化协调与思考·

《中华人民共和国药典》崩解时限检查法与 ICH Q4B 附录 5(R1)通则协调

耿　颖[1],王晓芬[2],魏宁漪[1],张启明[1],徐昕怡[3],尚　悦[3],吴　娱[4],朱子丰[5],廖　萍[6],
杨　泉[7],侯　刚[8],杨天寿[2*],陈　华[1*]
(1 中国食品药品检定研究院,北京 102629; 2 固原市市场监管检验检测中心,固原 756000; 3 国家药典委员会,北京 100061; 4 天津天大天发科技有限公司,天津 300392; 5 南京明捷生物医药检测有限公司,南京 210061; 6 上海药品审评核查中心,上海 201210; 7 诺华(中国)生物医学研究有限公司,上海 201203; 8 百时美施贵宝(中国)投资有限公司, 上海 200020)

[摘要] 崩解时限检查法是一种对固体制剂关键质量属性控制的重要方法及手段。ICH 协调了美国药典(USP)、欧洲药典(EP)和日本药局方(JP)的崩解时限检查法,形成 Q4B 指导原则附件 5(Annex 5),在 ICH 区域内互换使用。《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921 崩解时限检查法〉与 ICH Q4B 附录 5(R1)通则进行了协调,对于仪器装置、通用测定方法协调一致,判定法并行收载,具体制剂剂型要求保留原 2020 年版规定,同时根据 ICH 通则体例,对〈0921 崩解时限检查法〉体例进行了修订,与 ICH 同步协调。此次修订既兼顾了《中华人民共和国药典》的历史情况,考虑了中国制药行业的实际要求,又实现了与国际协调接轨。本文详细对比《中华人民共和国药典》〈0921 崩解时限检查法〉与 ICH Q4B 附录 5(R1)通则仪器设备/测定法的差异,结合 ICH 三方辖区 EP、USP、JP 中崩解时限检查法协调情况,通过崩解时限测试结果对比、统计学判定法数据模型等研究方式,对〈0921 崩解时限检查法〉协调背景/方式/考量等进行阐述和分析,为读者对〈0921 崩解时限检查法〉修订内容的理解提供参考,为产业界和药品监管机构提供支持。

[关键词] 《中华人民共和国药典》;ICH Q4B 附录 5(R1);崩解时限检查法;国际协调;统计学模拟
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)09 - 0911 - 09

Harmonization of the disintegration test between Chinese Pharmacopoeia and ICH Q4B Annex 5(R1)

GENG Ying[1], WANG Xiao-fen[2], WEI Ning-yi[1], ZHANG Qi-ming[1], XU Xin-yi[3], SHANG Yue[3], WU Yu[4], ZHU Zi-feng[5], LIAO Ping[6], YANG Quan[7], HOU Gang[8], YANG Tian-shou[2*], CHEN Hua[1*]
(1 *National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 102629, *China*; 2 *Guyuan City Inspection and Testing Center for Market Regulation*, *Guyuan* 756000, *China*; 3 *Chinese Pharmacopoeia Commission*, *Beijing* 100061, *China*; 4 *Tianjin Tianda Tianfa Technology Co., Ltd.*, *Tianjin* 300392, *China*; 5 *Milestone Pharma*, *Nanjing* 210061, *China*; 6 *Shanghai Center of Drug Evaluation and Inspection*, *Shanghai* 201210, *China*; 7 *China Novartis Institutes for Biomedical Research Co., Ltd.*, *Shanghai* 201203, *China*; 8 *Bristol-Myers Squibb (China) Investment Co., Ltd.*, *Shanghai* 200020, *China*)

[**Abstract**] The disintegration test is a critical method and means for controlling the critical quality attributes

[基金项目] 国家药典委员会课题:ICH Q4 指导原则 8 个理化分析方法转化(2022Y07)

[作者简介] 耿颖,女,副研究员,研究方向:化学药品质量控制和研究。E-mail:gengying@nifdc.org.cn。共同第一作者:王晓芬,女,硕士研究生,工程师,研究方向:食品药品分析。E-mail:18895012339@163.com。
[通讯作者] *陈华,男,研究员,研究方向:化学药品分析与质量控制监管。E-mail:chenhua@nifdc.org.cn。*杨天寿,男,副主任药师,研究方向:中药检验、中药质量控制和评价、药品质量标准研究等工作。E-mail:yyttss3@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.09.003

of solid dosage forms. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) harmonized the disintegration test methods of the United States Pharmacopeia (USP), European Pharmacopoeia (EP), and Japanese Pharmacopoeia (JP), resulting in the ICH Q4B Guideline Annex 5, which allows for mutual recognition within the ICH region. The 〈0921 Disintegration Test〉 in the 2025 edition of the Chinese Pharmacopoeia (ChP) has been harmonized with ICH Q4B Annex 5 (R1), achieving consistency with respect to apparatus and general procedure; acceptance criteria according to ICH and CHP are described in parallel; and the requirements for specific dosage forms as per the 2020 edition were retained. Additionally, the framework of 〈0921 Disintegration Test〉 has been revised to align with the ICH guideline, ensuring harmonization with international standards. This revision not only considers the historical inheritance of the Chinese Pharmacopoeia and the practical needs of China's pharmaceutical industry but also achieves international harmonization. This article provides a detailed comparison of the differences in apparatus and procedure between 〈0921 Disintegration Test〉 in the Chinese Pharmacopoeia and ICH Q4B Annex 5 (R1). Research on the harmonization of disintegration test methods across the ICH tripartite regions (EP, USP, JP) was carried out, including the comparison of disintegration test results, investigation of statistical data simulation for acceptance criteria, and the interpretation of the background, approach, and considerations behind the harmonization of 〈0921 Disintegration Test〉 with ICH. The aim is to enhance the understanding of the revisions to the 〈0921 Disintegration Test〉 in the 2025 edition and provide supportive reference for both the pharmaceutical industry and regulatory authorities.

[**Key words**] Chinese Pharmacopoeia; ICH Q4B Appendix 5 (R1); disintegration time limit inspection method; international harmonization; statistical simulation

崩解通常是指固体制剂通过机械作用破裂成小颗粒的过程,崩解过程代表了固体制剂内部颗粒间在制粒和压制过程中形成的药物活性组分(active pharmaceutical ingredient,API)与辅料之间的相互作用力的破坏;崩解过程的几种主要机理包括芯吸作用(毛细管作用)、膨胀作用、应力恢复作用、颗粒间作用键断裂、制剂内滞留空气受热膨胀作用、气态物质释放以及酶作用等;固体制剂润湿继而崩解通常是 API 释放的第一步,因而对于大多数固体制剂而言,崩解过程是确保并最大限度提高制剂中 API 生物利用度的不可或缺的步骤[1-2]。

崩解时限检查通常指固体制剂在规定的介质中,以标准规定的方法检查其全部崩解溶散或成碎粒并通过筛网所需时间是否符合限度要求。药典通则中采用标准化的仪器装置、测定法和判定方法对药物完全崩解的时间这一关键质量属性进行测定。崩解时限检查法是药物过程控制和成品质量控制中的重要方法及手段[3],对崩解时限的控制可用于反映制剂的体外溶出初始阶段,间接预测药物释放和吸收效率,是保证药效的重要指标。

各国药典中对崩解时限检查法逐渐完善,受法规政策、科学发展、经济来源及文化基础差异等影响,检测方法及判定法仍存在差异。基于此,ICH 以统一区域内药典检测方法为旨,形成 ICH Q4 系列指导原则。2010 年,通过 ICH 的协调机制,美国药典(USP) 31-NF26 局方版[4]、欧洲药典(EP) 6.3 增补本[5]和日本药局方(JP) 15[6]采用了相同的崩解时限检查方法,形成了 ICH Q4B Annex 5(R1):Disintegration Test General Chapter[ICH Q4B 附录 5(R1):崩解时限测定法][7],避免药品注册申请人在不同国家注册同一药品时面临重复检验或承担较大的法规风险[8]。

国家药品监督管理局正式成为 ICH 管理委员会成员标志着我国药品审评审批制度及医药产业水平得到了国际社会的认可,中国药品监管机构开始全面参与 ICH 相关指导原则的制修订[9-10]。目前,《中华人民共和国药典》2025 年版通则及技术要求与 ICH Q4B 经协调的指导原则在仪器设备、测定法、判定标准方面进行了协调,有力地促进了医药产业国际化进程。本文通过本次《中华人民共和国药典》与 ICH Q4B 协调和修订的工作基础,系统梳理 ICH 三方辖区药典崩解时限检查法与《中华人民共和国药典》2020 年版〈0921 崩解时限检查法〉[11]的异同,介绍《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921 崩解时限检查法〉[12]与 ICH 协调的背景、原则和具体考虑,为读者对〈0921 崩解时限检查法〉修订内容的理解提供参考,为产业界和药品监管机构提供支持。

1 ICH 三方辖区崩解时限检查法协调情况

ICH 崩解时限检查法指导原则协调了美、欧、日三方药典，经三方协调后，EP〈2.9.1〉片剂和胶囊剂的崩解时限检查法、JP〈6.09〉崩解时限检查法和 USP〈701〉崩解时限检查法中各自规定的分析方法（未加菱形标的内容）在 ICH 区域中具有同等效力。整体而言，崩解时限测定法的协调程度较低，三方药典的协调文本仅限于通用仪器设备、通用测定法和判定法。对不同剂型和品种，崩解时限的要求及挡板使用方面均未协调，迟释制剂及肠溶包衣制剂的崩解时限检查法在 ICH 区域也不具同等效力。协调文本仅限于小于 18 mm 的固体制剂，未协调之处在于：EP 中，大于等于 18 mm 的片剂和胶囊剂采用试验 B 方法尚未协调，试验 B 大片剂和大胶囊使用不同的仪器进行试验时，崩解时限检查法在 ICH 区域内不具同等效力。对于 USP 而言，在适用范围、未包衣片或素片方法和标准的部分描述，以及缓释片、胶囊剂、口含片、舌下片、口服混悬剂、外用片、口服液片、口服崩解片、咀嚼片、口服溶液泡腾片、泡腾颗粒的方法和标准上未进行协调互认。对于 JP 而言，适用范围除了片剂和胶囊剂，还包含颗粒剂、干糖浆和丸剂；对于一些颗粒剂、糖浆剂和含有肠溶颗粒剂的胶囊剂，需要增加辅助管进行测定；肠溶制剂需要分别采用第一崩解液和第二崩解液进行试验。

2 《中华人民共和国药典》崩解时限检查法

《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则〈0921 崩解时限检查法〉与 ICH 协调接轨：修订内容和体例延续四部编排原则和历史沿革，与制剂通则中的引用相互呼应，同时考虑到对于一～三部各论引用文本的影响。协调策略方面既与 ICH 的通用文本内容接轨，对仪器设备参数、通用测定法进行了全面协调一致，又保留了 2020 年版中对于亚剂型崩解时限的统一限度要求，将 2020 年版原判定法与 ICH 判定法进行并行收载，为业界提供了选择的空间。

2.1 历史沿革 《中华人民共和国药典》自 1953 年版开始将崩解时限检查收载于片剂通则中，该版本中仅对普通内服或外用的机压片做出规定，包括普通片和糖衣片 2 种；1963 年版增加了肠溶衣片在 2 种介质下的崩解时限检查规定；1977 年版增加了薄膜衣片、药材原粉片和浸膏片（半浸膏片）崩解时限检查规定；1985 年版增加了硬胶囊和软胶囊崩解时限检查规定；1990 年版增加了肠溶胶囊两种介质下的崩解时限检查规定；1995 年版后，崩解时限检查法独立为附录，并增加了滴丸和包衣滴丸崩解时限检查规定；2005 年版增加了舌下片、可溶片和化药含片崩解时限检查规定；2010 年版增加了结肠定位肠溶片和结肠定位肠溶胶囊崩解时限检查规定；2015 年版后，崩解时限检查法调整至四部通则〈0900 特性检查〉中，具体为〈0921 崩解时限检查法〉，并增加了含片和口崩片崩解时限检查规定；2020 年版和 2025 年版收载的剂型基本与 2015 年版一致。

《中华人民共和国药典》四部〈0100 制剂通则〉[11-14]中，〈0101 片剂〉[15-16]〈0103 胶囊剂〉[17-18]和〈0108 丸剂〉[19-20]涉及崩解时限检查法，〈0108 丸剂〉中检测项目为【溶散时限】，引用通则〈0921 崩解时限检查法〉进行测定。上述各剂型通则项下明确，除另有规定，均应进行崩解时限考察。凡规定检查溶出度、释放度或分散均匀性的制剂，不再进行崩解时限检查。各剂型涉及通则〈0921 崩解时限检查法〉相关检查要求见表 1。此外，分散片中【分散均匀性】检查法和丸剂中【溶散时限】检查法中，应用崩解时限检查法中的仪器设备，但对筛网内径和/或水温具有不同的要求。

表 1 《中华人民共和国药典》2025 年版制剂通则中涉及崩解时限的相关检查要求

制剂类型	引用要求
0101 片剂	分散片的分散均匀性引用（通则〈0921〉） 阴道片照融变时限检查法（通则〈0922〉） 咀嚼片不进行崩解时限的检查 凡规定检查溶出度或释放度的片剂，一般不再进行崩解时限的检查 分散片【分散均匀性】检查法规定“照崩解时限检查法（通则〈0921〉）检查，不锈钢丝网的筛孔内径为 710 μm，水温为 15～25 ℃，…”
0103 胶囊剂	凡规定检查溶出度或释放度的胶囊剂，一般不再进行崩解时限的检查
0108 丸剂	【溶散时限】检查法规定“选择适当孔径筛网的吊篮（丸剂直径在 2.5 mm 以下的用孔径约 0.42 mm 的筛网；在 2.5～3.5 mm 之间的用孔径约 1.0 mm 的筛网；在 3.5 mm 以上的用孔径约 2.0 mm 的筛网），照崩解时限检查法（通则〈0921〉）片剂项下的方法加挡板进行检查：小蜜丸、水蜜丸和水丸；浓缩丸和糊丸；滴丸；蜡丸” 大蜜丸及研碎、嚼碎后或用开水、黄酒等分散后服用的丸剂不检查溶散时限

2.2 《中华人民共和国药典》与 ICH 崩解时限检查法差异及协调情况 《中华人民共和国药典》2020 年版对于崩解的规定为:“崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒,除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外,应全部通过筛网。如有少量不能通过筛网,但已软化或轻质上漂且无硬心者,可作符合规定论。”该规定与 ICH Q4B 附录 5(R1)协调文本描述“本方法不要求样品完全溶解,甚至不要求其活性成分完全溶解。完全崩解系指除残留在装置筛网或粘在挡板底部(如使用)的不溶性包衣材料或囊壳外,制剂全部软化且无硬心”略有差异。《中华人民共和国药典》2025 年版系统考量了该差异,协调统一规定崩解时限检查法“不要求药物制剂或药品活性成分完全溶解。完全崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒,除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外,应全部通过筛网;如有少量不能通过筛网或黏附于挡板下表面,但已软化或轻质上漂且无明显硬心者,应符合规定”。相较于之前版本,协调后的规定与 ICH 崩解的规定趋于一致,保留了早期版本药典关于崩解的规定,同时充分考虑了部分特殊品种判定困难的情况,促进企业和药品监管机构在崩解时限判定方面获得较为统一的评价结果。

2.3 仪器装置 仪器装置方面,与 ICH 协调文本中规定允许的波动范围有所不同,《中华人民共和国药典》2020 年版通则规定了装置参数的均值,且均在 ICH 规定的范围内;在挡板、筛网丝径和目数细节方面略有不同,总体较 ICH 的规定较为细致,对于精密度的要求更高。中华人民共和国工业和信息化部发布《制药机械行业标准 JB/T20077-2013》[21],国内崩解仪生产企业遵循统一的行业标准规定的参数(应符合《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录ⅩA)。鉴于《中华人民共和国药典》〈0921 崩解时限检查法〉涉及装置与 ICH Q4B 附录 5(R1)指导原则中规定的主体装置基本相同,且经对多批次不同剂型样品进行崩解时限检测,结果均无显著性差异($P>0.05$),《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921 崩解时限检查法〉在仪器装置方面与 ICH Q4B 附录 5(R1)协调一致,具体参数对比详见表 2。

表 2 《中华人民共和国药典》〈0921〉与 ICH Q4B 附录 5(R1)崩解仪参数差异及协调情况

仪器装置	装置参数	《中华人民共和国药典》2020 年版〈0921〉	ICHQ4B 附录 5(R1)	《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921〉	协调情况
性能	烧杯体积/mL	1 000	1 000	1 000	协调
	烧杯高度/mm	无	138 ~ 160	138 ~ 160	协调
	烧杯内径/mm	无	97 ~ 115	97 ~ 115	协调
	温度/℃	37 ± 1	37 ± 2	37 ± 2	协调
	上下移动距离/mm	55 ± 2	53 ~ 57	53 ~ 57	协调
	往返频率/次	30 ~ 32	29 ~ 32	29 ~ 32	协调
	最高点和最低点筛网位置/mm	距水面 15/距底部 25	距水面至少 15/距底部不小于 25	距水面至少 15/距底部不小于 25	协调
吊篮	篮架组件	6 根玻璃管	6 根透明管	6 根透明管	协调
	吊篮管长/mm	77.5 ± 2.5	75.0 ~ 80.0	75.0 ~ 80.0	协调
	吊篮内径/mm	21.5	20.7 ~ 23	20.7 ~ 23	协调
	吊篮壁厚/mm	2	1.0 ~ 2.8	1.0 ~ 2.8	协调
	塑料板直径/mm	90	88 ~ 92	88 ~ 92	协调
	塑料板厚度/mm	6	5 ~ 8.5	5 ~ 8.5	协调
	塑料板孔径/mm	26	22 ~ 26	22 ~ 26	协调
	不锈钢丝筛网直径/mm	90	无	88 ~ 92	范围表述
	筛孔内径/mm	2.0	1.8 ~ 2.2	1.8 ~ 2.2	协调
	网丝内径/mm	无	0.57 ~ 0.66	0.57 ~ 0.66	协调
	不锈钢轴长/mm	80	无	78 ~ 82	范围表述
	螺丝数量/只	3	3	3	协调
	不锈钢板直径/mm	90	无	88 ~ 92	范围表述
	不锈钢板厚/mm	1	无	1	未修订
	不锈钢板孔径/mm	22	无	22 ~ 26	范围表述

续表 2

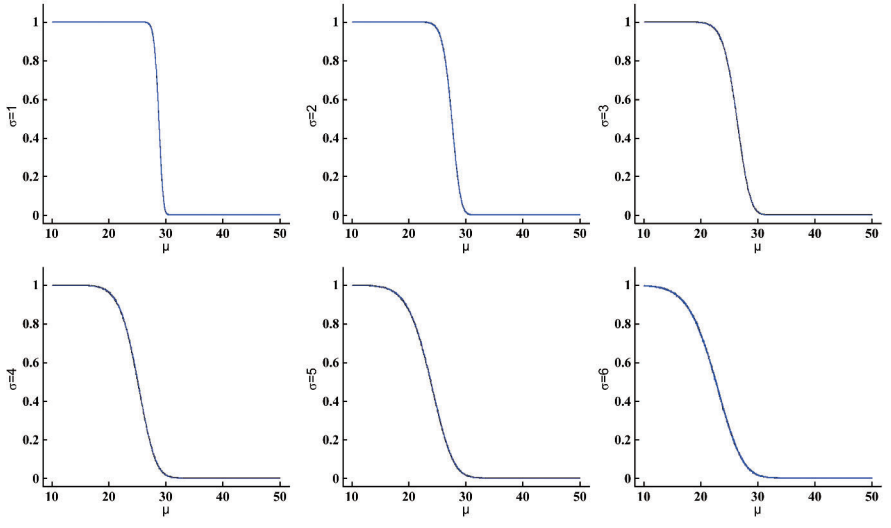
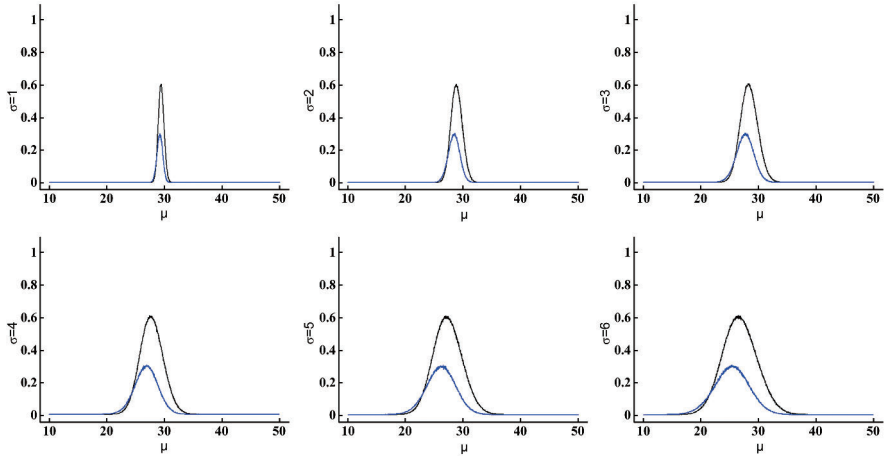
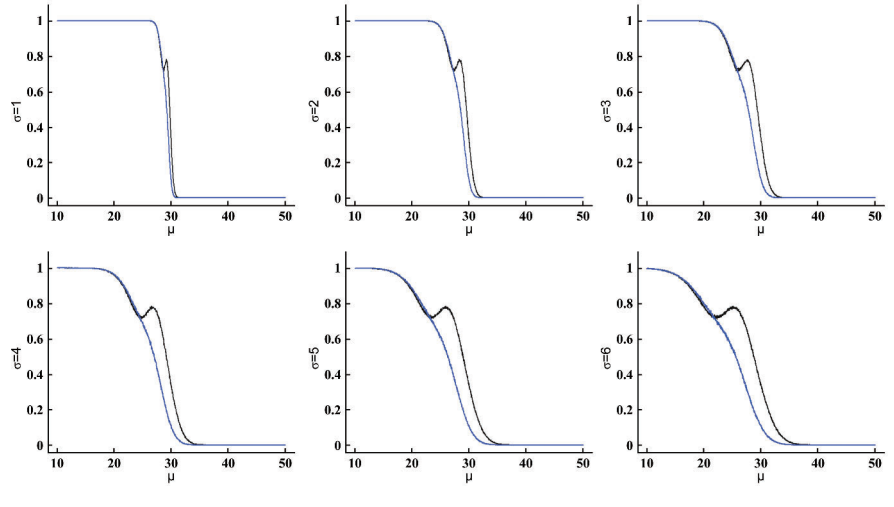
仪器装置	装置参数	《中华人民共和国药典》2020 年版〈0921〉	ICHQ4B 附录 5(R1)	《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921〉	协调情况
挡板	相对密度	1.18 ~ 1.20	1.18 ~ 1.20	1.18 ~ 1.20	协调
	直径/mm	20.7 ± 0.15	20.7 ± 0.15	20.55 ~ 20.85	协调
	厚度/mm	9.5 ± 0.15	9.5 ± 0.15	9.35 ~ 9.65	协调
	5 个孔孔径/mm	2	1.9 ~ 2.1	1.9 ~ 2.1	协调
	4 个孔距中心/mm	6	5.8 ~ 6.2	5.8 ~ 6.2	协调
	V 形槽上端宽/mm	9.5	9.2 ~ 9.6	9.2 ~ 9.6	协调
	V 形槽深/mm	2.55	2.5 ~ 2.7	2.5 ~ 2.7	协调
	底部开口宽/mm	1.6	1.5 ~ 1.7	1.5 ~ 1.7	协调
	底部开口深/mm	1.6	1.5 ~ 1.8	1.5 ~ 1.8	协调

2.4 检查法 在《中华人民共和国药典》2020 年版〈0921 崩解时限检查法〉操作方法与 ICH Q4B 附录 5(R1)基本一致。检查法(除口崩片外)为:“将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于支架上,浸入 1 000 mL 烧杯中,并调节吊篮位置使其下降至低点时筛网距烧杯底部 25 mm,烧杯内盛有温度为(37 ± 1) ℃的水,调节水位高度使吊篮上升至高点时筛网在水面下 15 mm 处,吊篮顶部不可浸没于溶液中。”ICH Q4B 附录 5(R1)中通用测定法要求的差异在于:对于温度要求为(37 ± 2) ℃,精度相较《中华人民共和国药典》更低;对于崩解液体积调节方面,要求吊篮升至最高点时筛网距液面不小于 15 mm,吊篮下降至最低点时,筛网底部距烧杯底部的距离不少于 25 mm,范围较《中华人民共和国药典》也更为宽泛,整体操作与《中华人民共和国药典》差异不大。鉴于此,在与 ICH 进行对比后,《中华人民共和国药典》2025 年版在通用检查法中保留原有的检查法描述[温度范围修改为(37 ± 2) ℃],在仪器装置项下,增加崩解介质体积要求,与 ICH 体例和要求保持一致。

2.5 判定法 《中华人民共和国药典》〈0921 崩解时限检查法〉中片剂、胶囊剂、滴丸剂按照通用方法测定,一般取供试品 6 片(粒)进行检查,各片(粒)均应在规定时限内全部崩解,如有 1 片(粒)不能完全崩解,应另取 6 片(粒)复试,均应符合要求。ICH 协调方法中通用判定法相较于《中华人民共和国药典》略松,差异在于第一阶段的 6 片(粒)供试品中如有 1 ~ 2 片(粒)规定时间不能完全崩解,则第二阶段可另取 12 片进行复试,要求 2 个阶段共 18 片(粒)的样品中,不少于 16 片(粒)符合要求,即可判定为合格。

本文通过数据模拟的研究方法,采用 R 统计软件及蒙特卡罗模拟法,通过程序编写,分别采用 ICH Q4B 附录 5(R1)中和《中华人民共和国药典》〈0921 崩解时限检查法〉的判定标准,模拟批次真实崩解时间均值从 10 ~ 50 min,崩解时限为 30 min,标准差(σ)为 1、2、3、4、5、6 的正态分布数据,计算通过《中华人民共和国药典》和 ICH 第一阶段、第二阶段及总的通过概率(见表 3)。结果表明:采用上述 2 种判定方法,第一阶段药品的崩解时限通过率一致;第二阶段《中华人民共和国药典》通过概率小于 ICH 的通过概率,并随着变异的增加,差异更为显著;在真实崩解时间较限度小很多的情况下,《中华人民共和国药典》的通过概率与 ICH 基本一致;在真实崩解时间在限度附近时,ICH 通过概率较《中华人民共和国药典》通过概率有较大程度的增加。总体上《中华人民共和国药典》更为严格。针对判定法统计学结果考虑,《中华人民共和国药典》通则通过概率略小于 ICH 指导原则,协调后的《中华人民共和国药典》2025 年版对上述 2 种判定法并行收载。保留原有的判定法作为判定法 1,并行收载 ICH 协调后的判定法为判定法 2,并注明:“品种正文项下未规定判定法时,采用判定法 1;品种正文项下规定判定法时,按其规定判定法进行判定。”已上市品种在未做标准修订或变更前默认执行判定法 1,也可通过国家标准修订程序或上市后变更程序,申请执行判定法 2;新注册申报的品种在 2 种方法中可任选其一,采用第二法时在标准正文中标注[22-23]。

表 3 《中华人民共和国药典》〈0921〉与 ICH 判定法通过概率工作曲线

阶段	供试品取样量/片（粒）		通过概率工作曲线
	《中华人民共和国药典》	ICH	
第一阶段	6	6	
第二阶段	6	12	
总	12	18	

蓝色线条：《中华人民共和国药典》通过概率曲线；黑色线条：ICH 通过概率曲线

2.6 文本体例 《中华人民共和国药典》2020 年版〈0921 崩解时限检查法〉中，按照片剂、胶囊剂、滴丸剂分别描述，片剂测定内容中包括仪器装置和检查法两部分，胶囊剂与滴丸剂采用的仪器装置主体结构同片剂描述，少量装置细节不同；判定法和崩解时限规定在各亚剂型中分别描述，与 ICH 辖区各国药典的文本体例和内容均有较大差异。通过协调后，《中华人民共和国药典》2025 年版通则中除了对上述仪器装置、测定法和判定法内容进行修改，对文本的体例也进行相应的调整，以便与国际标准体例对接。《中华人民共和国药典》2020 年版通则〈0921〉与协调后的 2025 年版通则〈0921〉体例详见图 1 ~ 图 2。

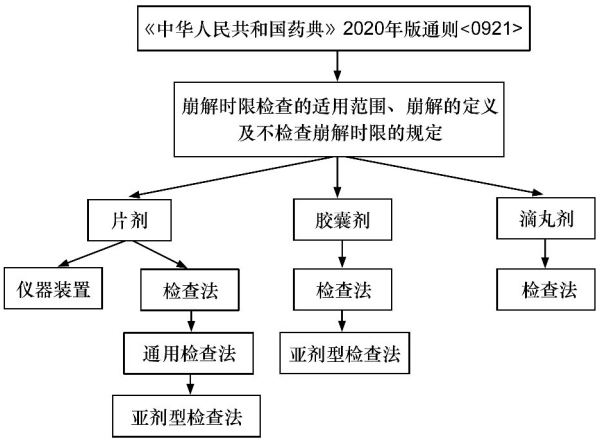


图 1 《中华人民共和国药典》2020 年版通则〈0921 崩解时限检查法〉体例

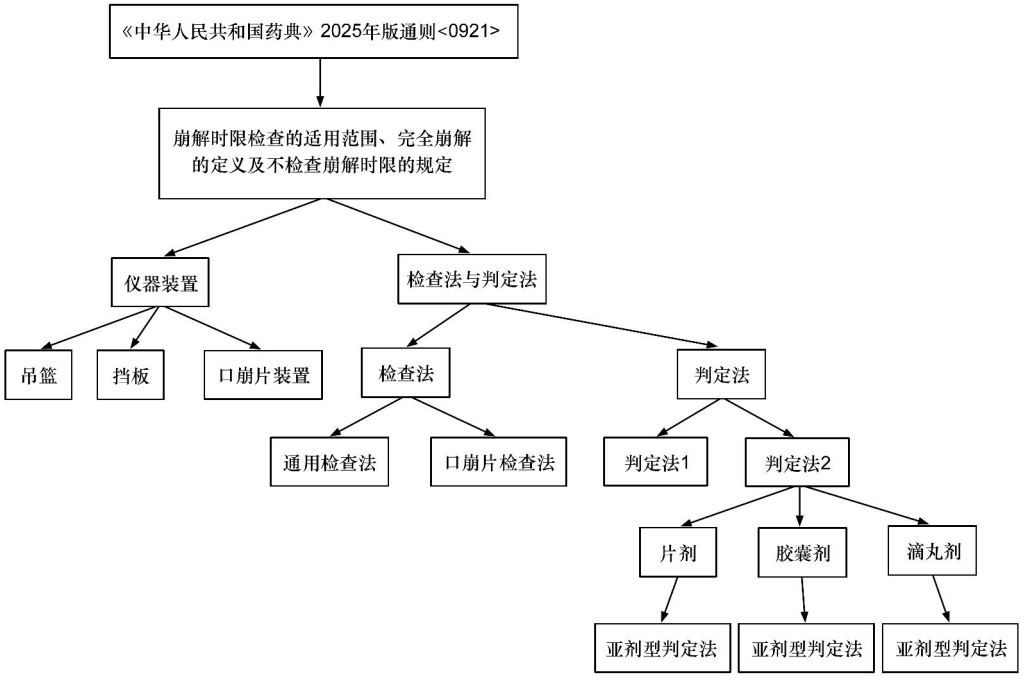


图 2 《中华人民共和国药典》2025 年版通则〈0921 崩解时限检查法〉体例

3 《中华人民共和国药典》2025 年版与 ICH 协调的其他考量

ICH 三方辖区协调的崩解时限检查法仅限于通用仪器设备、检查法和判定法。本次《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921〉与 ICH 通则也仅限为通用设备、判定法内容的协调。对于各亚剂型的限度规定，考虑到《中华人民共和国药典》的历史和国情特殊性，保留原有规定，不进行协调。

3.1 口崩片崩解时限检查 由于剂型的特殊性，ICH 指导原则未对口崩片崩解仪进行协调，《中华人民共和国药典》中对该项未协调。《中华人民共和国药典》2020 年版通则〈0921〉中口崩片采用单独的仪器设备、测定法进行检查，其口崩片装置、检查法在片剂项下进行描述。2025 年版药典通则〈0921〉进行了修订：保留口崩片检查内容不变［考虑到通用法中溶液温度由（37 ± 1）℃协调为（37 ± 2）℃，口崩片测定溶液温度平行修改为（37 ± 2）℃］，结构随之进行调整。协调后通则中口崩片装置与通用装置共同隶属于仪器装置大项下，而口崩片检查法也与通用 检查法共同隶属于检查法与判定法大项下。

口崩片判定法与通用判定法一致。

3.2 中药制剂崩解时限检查 对《中华人民共和国药典》2020 年版进行统计可知,在涉及崩解时限检查的各论中,中药制剂约占总量的 75%,可见崩解时限检查项目作为中药制剂的关键质量属性测定和质控方法,具有不可或缺的重要性。中药制剂在我国具有较高的地位和市场份额,然而因其特殊性,与国际标准进行协调仍较困难,具体表现为:① 成分与剂型差异大。ICH 协调崩解时限检查法主要针对化学药片剂/胶囊剂设计。而中药制剂通常由多种药材组成,不同于化学药品制剂成分单一。中药制剂涉及大量丸剂、浸膏片、半浸膏片,辅料中常用到的蜂蜜、蜡、胶类,与 ICH 标准中常用到的辅料(如乳糖、微晶纤维素)崩解性质差异较大,有些还需要加挡板进行考察,崩解行为难以与化学药品制剂直接对标。② 技术标准冲突。ICH 协调原则通常要求药品在 30 min 内完成崩解,而部分中药制剂需要 1 h,以满足“传统用药习惯”的需求。对于崩解时限检查,ICH 更倾向于以溶出度/释放度替代该项指标,但中药制剂成分复杂,溶出行为难以通过单一指标评价。另外,中药滴剂由于其本身直径仅有 2 ~ 5 mm 左右,远小于普通片剂/胶囊剂,ICH 指导原则通用设备筛网内径较大,可能导致滴丸未完全崩解便通过筛网,掩盖局部崩解不良的问题,引起检测误差。《中华人民共和国药典》2025 年版保留原有的规定使用小筛网(滴丸崩解时限检查缩小吊篮筛网内径为 0.42 mm),一方面更能敏感的检测崩解差异,避免检查误差,另一方面也体现中药制剂评价方法的科学性和差异化。这也与 USP/EP 对小粒径制剂(如微丸)崩解时调整筛网参数的目的及思想一致。③ 监管与文化差异。中药制剂理念一般强调整体疗效,而非单一成分的释放快慢,这与 ICH“标准化”理念有所差异。对于 ICH 国家要求详尽的崩解机制研究,对于成分复杂的中药制剂来说研究技术难度过大、协调成本过高。中药企业若同时满足 ICH 和本土标准,需进行双重验证,增加时间和经济负担。

4 总结与展望

本文系统梳理 ICH 三方辖区药典崩解时限检查法协调情况,分析《中华人民共和国药典》2020 年版〈0921 崩解时限检查法〉与 ICH 协调通则的差异。通过本次《中华人民共和国药典》与 ICH Q4B 协调和修订的工作基础,详细分析了《中华人民共和国药典》2025 年版〈0921 崩解时限检查法〉与 ICH 通则协调过程中对于应用范围/定义、通用方法(仪器装置、检查法、判定法)、标准体例以及特殊(口崩片、中药制剂)/其他具体品种协调的考量。一方面,本次修订与 ICH 三方药典在应用范围/定义、仪器装置、通用检查法方面,积极协调一致,提高了与国际监管接轨的程度,有利于提升互认降低研发成本。另一方面,在充分考虑到已上市药品质量标准的实际情况下,采取了原《中华人民共和国药典》判定法与 ICH Q4B 附录 5(R1)判定法并行收载的方式[22],保留了“中国特色”并延续了《中华人民共和国药典》的编制原则与习惯,保留各亚剂型的原有规定不进行协调,保持国内市场秩序稳定。

《中华人民共和国药典》2025 年版通则〈0921 崩解时限检查法〉为《中华人民共和国药典》与 ICH Q4B 协调的积极成果之一,是我国药品质量标准对标国际标准的有益推动,体现了全球化背景下医药产业发展的重要趋势。崩解时限为固体制剂质控的关键质量属性,崩解时限检查法的药典协调为药品研发、注册、审评、核查和监管提供了国际统一的方法和依据,对促进药品国际贸易具有重要意义。本次协调不仅为化学药品国际化架设了便捷的桥梁,也是我国的中药制剂探索国际化认可的积极尝试。作为国家认可的战略资源,中药制剂虽然面临文化标准差异和自身复杂性较大等协调困难,但随着医药标准国际化的进一步发展和我国国际话语权的进一步增强,中药制剂也有望尝试与国际标准逐渐对标,进一步提高我国医药行业发展及国际竞争力(**利益冲突**:本文不涉及个人与组织利益冲突;**免责声明**:本文表述观点为作者个人观点,不代表任何公司和组织的观点)。

[参 考 文 献]

[1] MARKL D, ZEITLER JA. A review of disintegration mechanisms and measurement techniques[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(5): 890 - 917.

[2] SILVA DA, WEBSTER GK, BOU-CHACRA N, *et al*. The significance of disintegration testing in pharmaceutical development [J]. *Dissolution Technol*, 2018, 25(3): 30 - 38.

[3] José Rodríguez-Pérez. The FDA and Worldwide Current Good Manufacturing Practices and Quality System Requirements: Guidebook for Finished Pharmaceuticals[M]. American Society for Quality, Quality Press, Milwaukee Wisconsin 53203. 48.4 (2015):135.

[4] United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia-National Formulary (USP 26)[S]. Rockville, MD: USP, 2008.

[5] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. 6.3th ed[S]. Strasbourg: EDQM,

2010.
[6] Ministry of Health, Labour and Welfare. The Japanese Pharmacopoeia. 15th ed[S]. Tokyo: MHLW, 2006.
[7] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on disintegration test general chapter Q4B annex 5(R1)[EB/OL]. (2013 - 09 - 27)[2024 - 06 - 20]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q4B% 20Annex% 205% 28R1% 29% 20Guideline. pdf.
[8] 徐昕怡, 刘贞, 张震, 等. 中国药典片剂脆碎度检查法增修订回顾及与 ICH 协调的展望[J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1138 - 1140.
[9] 余玥, 薄兵兵, 李楠楠, 等. 我国 ICH 工作回顾与展望[J]. 中国食品药品监管, 2021,(10): 4 - 13.
[10] 陆旻, 武伟聪, 徐昕怡, 等. 各国药典标准残留溶剂控制与 ICH Q3C 协调策略分析[J]. 医药导报, 2025, 44(2): 227 - 235.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 129 - 130.
[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 188 - 191.
[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1.
[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 1.
[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1 - 3.
[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 1 - 3.
[17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 5 - 6.
[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 5 - 6.
[19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 10 - 11.
[20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 10 - 12.
[21] 中华人民共和国工业和信息化部. 中华人民共和国制药机械行业标准 JB/T20077-2013 崩解仪[EB/OL]. (2013 - 12 - 01).
[22] 洪小栩, 宋宗华, 马双成, 等. 2025 年版《中国药典》制修订情况概述[J]. 中国药品标准, 2025, 26(1): 1 - 10.
[23] 张军, 宁保明, 韦石凤, 等. 2025 年版《中国药典》(四部)通用技术要求和指导原则增修订概况[J]. 中国药品标准, 2025(1): 34 - 44.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 - 10 - 23